ÜBER DIE MÖGLICHKEIT DER PROPHYLAXE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM DURCH GABE VON IMMUNGLOBULIN-ANTI-D POST PARTUM

ECKHARD SEITZ

1972

Aus der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Prof. Dr. med. G. K. DÖRING

ÜBER DIE MÖGLICHKEIT DER PROPHYLAXE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM DURCH GABE VON IMMUNGLOBULIN-ANTI-D POST PARTUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

ECKHARD SEITZ

aus Neuenbürg

1972

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 40, Belgradstraße 11

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. K. Döring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung ..... S. 1

B) Sensibilisierung im Rhesussystem ..... S. 2

C) Nachweis von fetalen Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf ..... S. 8

D) Über die Wirksamkeit der Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D ..... S. 11

E) Eigene Untersuchungen

1. Programm und Methodik ..... S. 14
2. Indikation zur Anti-D-Behandlung ..... S. 15
3. Einzeldosis ..... S. 15

F) Ergebnisse

1. Häufigkeit und Höhe der fetomaternalen Transfusion nach der Geburt ..... S. 16
2. Die Behandlung mit Immunglobulin-Anti-D ..... S. 19

G) Diskussion ..... S. 20

H) Zusammenfassung ..... S. 27

I) Literatur ..... S. 29

A) Einleitung

Nach der Entdeckung des Rhesus-(Rh)Blutgruppensystems durch Landsteiner und Wiener (21), ergaben weitere Untersuchungen von Levine und Mitarbeiter (23), daß der neue Blutfaktor für den haemolytischen Prozeß der Neugeborenenerythroblastose verantwortlich zu machen ist.

In der Folge zeigte sich, daß eine Erkrankung im Sinne des Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn) nicht nur durch den Rh-Faktor bedingt sein muß. Heute sind verschiedene genetisch voneinander unabhängige Blutgruppensysteme bekannt. Jedes System besitzt eine ganze Anzahl von Blutgruppenantigene. Grundsätzlich ist in einer Schwangerschaft immer dann mit einer Sensibilisierung der Mutter und einer haemolytischen Erkrankung des Kindes zu rechnen, wenn der Antigensatz der mütterlichen Blutkörperchen von dem der kindlichen abweicht, Mutter und Kind also in Bezug auf ihre Blutkörpercheneigenschaften unverträglich sind. Die überwiegende Mehrheit der Fälle vonMhn beruht auf einer Isoimmunisierung gegen das Antigen D des Rh-Systems. Für dieses Krankheitsbild wird auch häufig die Bezeichnung Rh-Erythroblastose angewandt.

Wann und wie beim Menschen die Blutgruppeneigenschaften Rh-positiv und Rh-negativ entstanden sind, ist noch nicht geklärt. Ihre Häufigkeit ist bei den einzelnen Rassen verschieden. Die Eigenschaft Rh-negativ kommt zum Beispiel bei den eingeborenen Völkern Australiens und Amerikas fast nicht vor. In Asien und bei den Eingeborenen Afrikas kommt sie bei weniger als 10 % der Bevölkerung vor. In Europa und bei der weissen Bevölkerung Nordamerikas schwankt der Anteil zwischen 11 % und 20 %, in Mitteleuropa um 17 %. Der höchste Anteil von Rh-negativen Personen wurde bei den Basken und Iren mit 20 % bzw. 21 % gefunden. So ist der Rh-bedingte Mhn für die Völker der weissen Rasse von wesentlicher Bedeutung.

Von einer Million Kinder, die jährlich in der Bundesrepublik geboren werden, erkranken 5.000 - 6.000 an einem Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum und 60 % der erkrankten Kinder müssen einer Behandlung zugeführt werden. Die Rh-bedingte Gesamtmortalität beträgt 1,3 pro 1.000 Lebendgeburten (42).

Die einzige erfolgsversprechende Therapie, um die Prognose des Mhn zu verbessern, bietet die Austauschtransfusion. Mit dieser Methode gelang es die trotz Schädigung durch die mütterlichen Antikörper lebendgeborenen Kinder zu retten. In den Bemühungen, die intrauterine Letalität herabzusetzen, wurden in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt. Durch die Bestimmung des Farbstoffgehaltes im Fruchtwasser mittels Amniocentese oder Amnioskopie läßt sich die Gefährdung des Kindes beurteilen. Bei drohendem Fruchttod versucht man durch intrauterine Transfusion oder intrauterine Austauschtransfusion die Überlebenschance des Kindes zu verbessern. Diese Methoden können jedoch nur die Schädigung durch eine bereits eingetretene Sensibilisierung verringern.

Finn und Clark konnten erstmals zeigen (7), daß injizierte Rh-positive Erythrozyten aus dem Kreislauf Rh-negativer Personen nach Verabreichung eines anti-D-haltigen Serums innerhalb weniger Tage verschwinden. Durch diese Beobachtung angeregt, begannen weltweite Versuche zur Verhinderung der Rh-Sensibilisierung mit Anti-D-Seren und Immunglobulin-Anti-D (2, 3, 9, 34).

Meine Arbeit befaßt sich mit der Möglichkeit der Prophylaxe des Mhn durch Gabe von Immunglobulin-Anti-D post partum.

B) Sensibilisierung im Rhesussystem

Heute gilt als erwiesen, daß die Sensibilisierung Rh-negativer Mütter durch Rh-positive kindliche Erythrozyten überwiegend während der Geburt oder unmittelbar danach erfolgt (3, 21, 45, 46). Daraus erklärt sich, daß Rh-Antikörper im allgemeinen erst nach der Geburt des ersten Kindes gebildet werden und dementsprechend der Verlauf der ersten Schwangerschaft durch Rh-Antikörper nicht beeinflußt wird. Andererseits erfolgen minimale fetomaternale Transfusionen gelegentlich auch während der Schwangerschaft (3, 4, 14, 31, 34, 46).

Im allgemeinen kann man mit einer Sensibilisierung während der ersten Gravidität in 0,1 - 0,5 % der Schwangerschaften rechnen (12). Auch in diesen Fällen kann es zu schwer geschädigten Kindern kommen. Als Ursache für die relativ geringfügige Immunisierungsbereitschaft bei Erstgebärenden werden zwei Gründe diskutiert. Einmal soll, wie sich aus Tierversuchen mit Transplantaten ergeben hat, die immunbiologische Reaktionsbereitschaft in der Schwangerschaft für Erstimmunisierungen als Folge einer erhöhten Produktion von Corticosteroiden herabgesetzt sein. (26) Zum anderen wird angenommen, daß gerade für Erstimmunisierungen eine relativ große Antigenkonzentration erforderlich ist, wie sie bei der Einschwemmung während der Schwangerschaft wohl kaum erreicht wird, (14) da der hauptsächliche Übertritt fetaler Erythrozyten während der Geburt erfolgt. Durch diesen vermehrten Übertritt fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf kann es bei der Mutter zur Rh-Antikörperbildung kommen. Bei der nächsten Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind gelangen diese Antikörper diplacentar in den kindlichen Kreislauf und führen zur Rh-Erythroblastose.

Über die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Rh-negative Person durch eine Rh-positive Bluttransfusion sensibilisiert wird, existieren nur wenige Angaben (6, 27).

Es scheint, daß eine einzelne Rh-positive Transfusion bei ungefähr 50 % der Empfänger die Bildung von Anti-Rh stimuliert. So beobachtete Nervanlinna (29), daß von 18 Rh-negativen Schwangeren, die vor der Gravidität eine Transfusion von Rh-positiven Blut bekommen hatten, 14 Rh-Antikörper aufwiesen, während unter 51 nichtschwangeren Rh-negativen Frauen nach Transfusion Rh-positiven Blutes nur bei 21 Rh-Antikörper nachweisbar waren. Er schloß daraus, daß eine Sensibilisierung sehr wohl eingetreten sein kann, obwohl zunächst keine Antikörper im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten. In einem Teil der Fälle löst erst eine zweite Stimulation die Produktion von Rh-Antikörpern in faßbarer Menge aus. Eine solche "Boosterung" findet während der zweiten Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind statt, da ja wie durch viele Untersuchungen inzwischen bewiesen ist, während der Schwangerschaft ständig in kleinen Mengen Erythrozyten des Kindes in den mütterlichen Kreislauf eintreten. Entsprechend darf aus der fehlenden Nachweisbarkeit von Rh-Antikörpern nach einer Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind nicht abgeleitet werden, daß mit Sicherheit keine Erstsensibilisierung stattgefunden hat.

Trotz guter Organisation des Blutspendewesens haben wir noch vereinzelt mit Schwangeren zu rechnen, welche durch fehlerhafte Transfusion im Rh-System sensibilisiert sind. (31) Man kann annehmen, daß im allgemeinen die Intensität der Sensibilisierung einer Rh-negativen Frau nach einer Fehltransfusion größer ist, als nach feto-maternaler Mikrotransfusion. Deshalb muß man nach Schwangerschaften, die nach Fehltransfusionen von Rh-positivem Blut eintreten, in 30 - 75 % mit einer Totgeburt oder einem Hydrops rechnen, (30) während nach Sensibilisierung durch eine Entbindung in der nachfolgenden Schwangerschaft, in der zum ersten Mal Rh-Antikörper nachgewiesen werden, mit 92 %iger Wahrscheinlichkeit ein lebendes Kind zu erwarten ist.

Ob die Transfusion kindlicher Rh-positiver Erythrozyten eine Sensibilisierung des Rh-negativen mütterlichen Organismus zur Folge hat, hängt in erster Linie von der individuellen immunologischen Reaktionsbereitschaft und der Menge der in den mütterlichen Kreislauf gelangten Erythrozyten ab. Schneider und Preisler berichten aufgrund ihrer experimentellen Untersuchungen, daß nach Gabe von 0,5 ml Rh-positivem Nabelschnurvenenblut etwa 20 % der Frauen immunisiert werden. (38) Nach Heidemann et. al. kann unter experimentellen Bedingungen eine primäre Sensibilisierung nach Injektion von 0,1 ml fetalem Blut erzielt werden. (14) Nach Mollison können bei 50 % der Rh-negativen Erstgebärenden mit ABO-kompatiblem, Rh-positivem Kind keine fetale Erythrozyten nachgewiesen werden. Bei diesen ist die Sensibilisierungsquote mit weniger als 3 % zwar gering, aber nicht risikolos. Bei weiteren 35 % solcher Erstgebärenden können nur wenige fetale Erythrozyten gefunden werden, was einer Menge an fetalem Blut unter 0,25 ml entspricht. Bei diesen Frauen liegt das Sensibilisierungsrisiko bei 8 %. Es steigt aber auf 40 %, wenn eine Transfusion von mehr als 0,25 ml an fetalem Blut erfolgt ist. (28)

Diese Ergebnisse machen deutlich, daß das Fehlen fetaler Zellen im mütterlichen Kreislauf nicht als sicheres Kriterium für das Ausbleiben einer Sensibilisierung gewertet werden kann.

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß Operationen und Manipulationen während der Geburt das Entstehen von Rh-Sensibilisierungen begünstigen, da hier größere Mengen fetalen Blutes in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt werden. (11, 45) Pfleiderer berichtete 1966, daß nach Sectio caesarea, einer manuellen Placentalösung, einem forciertem Handgriff oder nach einer Nachtastung 17,5 % der Frauen Rh-Antikörper aufwiesen, während bei Geburten ohne diese Eingriffe im gleichen Beobachtungsgut nur in 2,3 % eine Sensibilisierung eintrat. (32)

Da Rhesusantigene an fetalen Erythrozyten bereits im zweiten Schwangerschaftsmonat nachweisbar sind, (43) haben in jüngster Zeit mehrere Autoren zur Frage der Sensibilisierung nach Aborten und Schwangerschaftsunterbrechung Stellung genommen. So berichtete Gellen et. al. (10) über höhere Mengen an fetalen Zellen im mütterlichen Kreislauf nach operativer Schwangerschaftsunterbrechung. Matthews (17) fand bei Spontangeburten in 6 % der Fälle geringfügige transplacentare Hämorrhagien, während bei Schwangerschaftsunterbrechungen auf vaginalem oder abdominalem Weg in 25 % der Fälle eine transplantare Transfusion erfolgt war. Dabei fand sich in 3 % eine Transfusion von wenigstens 0,25 ml fetalem Blut. In einer Untersuchungsreihe von Krebs (20) mit 678 Fehlgeburten ließ sich in 13,4 % ein Übertritt fetaler Erythrozyten nachweisen. Bei 116 Interruptiones kam es in 19 % zu einem Übertritt. Die Mengen nachweisbarer fetaler Zellen lagen bei den Interruptionen höher als bei den Fehlgeburten. Bei der Aufschlüsselung dieser Ergebnisse nach dem Zeitpunkt der Fehlgeburt, zeigte sich, daß erst in späteren Schwangerschaftswochen die Häufigkeit der Übertritte und die Menge der Einschwemmungen ansteigt. Auf Grund dieser Untersuchung ist anzunehmen, daß eine Gefährdung vom 3. Schwangerschaftsmonat an in gesteigertem Maße gegeben ist. Bei den serologischen Nachuntersuchungen ergab sich in Übereinstimmung mit den retrospektiven Studien von Pfleiderer eine Sensibilisierungsrate um 6 %. (32)

Levine hat bereits 1943 darauf aufmerksam gemacht, daß an Rh-bedingten Morbus hämolyticus erkrankte Kinder häufiger im ABO-kompatiblen Ehen beobachtet werden, als völkerungsstatistisch zu erwarten ist. (24)

Er errechnete einen 80 %igen Schutzeffekt hinsichtlich der Sensibilisierung der Rh-negativen Frauen bei Rh-positivem Kind mit gleichzeitig bestehender ABO-Inkompatibilität. (25)

Für die Erklärung des Schutzeffektes der ABO-Inkompatibilität gibt es verschiedene Hypothesen. Heute nimmt man mit Race et. al. (35) an, daß die Rh-positiven Erythrozyten im Falle einer ABO-Inkompatibilität durch die mütterlichen Isoantikörper Anti-A bzw. Anti-B unmittelbar nach dem Eintritt in den mütterlichen Kreislauf agglutiniert und eliminiert werden, so daß Rh-Antigen der Erythrozyten die Antikörperbildungsstätten in der Regel gar nicht mehr erreichen. Ausnahmen sind in den Fällen zu erwarten, bei denen die ABO-Antigene der fetalen Zellen noch wenig ausgereift sind, oder bei denen das mütterliche Plasma nur wenig Anti-A bzw. Anti-B von geringer Aktivität enthält. In solchen Fällen gelangt ABO-inkompatibles Fetalblut und damit das Rh-Antigen der Erythrozyten, ohne vorher zerstört zu werden, bis in die bevorzugten Antikörperbildungsstätten des RES, und es kann zur Bildung von Rh-Antikörpern kommen.

In einer Untersuchungsreihe der deutschen Arbeitsgemeinschaft zur Verhütung des Mhn durch Anti-D-Applikation bei der Mutter (42) sind 515 Mutter-Kind-Konstellationen erfaßt worden, bei welchen bei gleichzeitiger Rhesuskonstellation eine ABO-Inkompatibilität vorlag. Von diesen Frauen waren später 8 im Rh-System sensibilisiert. Dies ergibt ein Sensibilisierungsrisiko von mehr als 1,5 %.

Mit Sicherheit von einer Sensibilisierung geschützt ist eine Rh-negative Frau nur in der Ehe mit einem Rh-negativen Mann. 17 % der Männer sind Rh-negativ.

C) Nachweis von fetalen Erythrozyten im Kreislauf der Mutter

Levine et. al. postulierten, daß die Placenta für Erythrozyten durchgängig sein muß, da das Rh-Antigen nur auf Rh-positiven Erythrozyten zu finden sei. (23) Im allgemeinen nimmt man heute an, daß Einschwemmungen fetaler Erythrozyten in der Schwangerschaft "per diapedesim" und unter der Entbindung "per rhexim" eintreten. (38)

Zum Nachweis feto-maternaler Mikrotransfusionen benützt man heute weltweit die Methode von Kleihauer und Betke, (19) da sie mit nicht allzu großem Aufwand verbunden ist. Ihr Verfahren beruht im wesentlichen auf der Beobachtung, daß sich HbA bei Elution der getrockneten Erythrozyten eines Blutausstriches in einem sauren Puffer rascher aus den Erythrozyten löst, als HbF. Bei Betrachtung des Präparates erscheinen die fetalen Erythrozyten homogen rosa bis kräftig rot, während die HbA-Zellen als Schatten erkennbar sind. Derartig behandelte Blutausstriche können nun mit einer von Ludwig und Schneider (36) entwickelten Zählmethode auf HbA-Zellen und HbF-Zellen mit großer Genauigkeit ausgezählt werden. Es werden zwei Zählnetze verwendet, das "Okularmikrometernetz" zur Zählung der HbA-Zellen, das "Objektträger-Deckglasnetz" zur Zählung der HbF-Zellen. Da beide Zählnetze optisch ineinander justiert werden können, ist es möglich, die in demselben Flächenbereich ermittelten HbF-Zellbefund und HbA-Zellbefunde miteinander direkt in Beziehung zu setzen. Das Verhältnis HbA/HbF wird in $^{o}/oo$ angegeben. Es war mit dieser Methode zum ersten Male möglich, die im peripheren Blut der Mutter auftretenden fetalen Erythrozyten auch bei sehr geringen Einschwemmungsmengen einigermaßen exakt auszuzählen.

Bei der Auswertung von Elutionspräparaten sind jedoch zwei Tatsachen zu berücksichtigen:
Einmal ist zu beachten, daß das fetale Blut zum Geburtstermin 10 % HbA-Zellen enthält, die dem Nachweis mit der Elutionsmethode entgehen. Nach Untersuchungsergebnissen von Schneider sind weitere 15 - 20 % der fetalen Erythrozyten als "Intermediärformen" anzusprechen, d.h. sie sind in variierenden Mengen mit HbF und HbA gefüllt und können deshalb von Retikulozyten des Erwachsenen nicht immer sicher unterschieden werden. So werden also mit dieser Zählmethode am Geburtstermin nur ca. 70 - 75 % der am Ende der Schwangerschaft eingeschwemmten fetalen Erythrozyten für die Berechnung der Menge eingeschwemmten Blutes ausgewertet.

Zum anderen ist zu berücksichtigen, daß im Blut gesunder Erwachsener mit HbF gefüllte Erythrozyten nachgewiesen werden, die sich mit der Elutionsmethode nicht von fetalen Erythrozyten unterscheiden lassen. Diese Unsicherheit erschwert die Beurteilung der Einschwemmungen in der geburtshilflichen Situation. Eine Einschwemmung kann also aus einem einzelnen Blutausstrich mit der von Kleihauer und Betke entwickelten Methode oft nicht hinreichend gesichert werden. Sie ist jedoch auch mit dieser Methode erwiesen, wenn entweder

a) in einem kurzen Zeitraum eine rasche Steigerung der HbF-Zellbefunde in wenigen Stunden stattfindet,

oder

b) wenn bei typischer Konstellation Rh-negative Mutter/Rh-positives Kind nach Behandlung mit Immunglobulin-Anti-D die nachgewiesenen HbF-Zellen innerhalb kurzer Frist eliminiert werden.

Eine annähernde Schätzung der eingeschwemmten kindlichen Blutmengen in ml ist durch die Multiplikation des ermittelten Promillewertes mit dem Faktor 5 möglich.

Mit der Frage, ob ein bestimmter zeitlicher Abstand von der Geburt der Placenta besonders vorteilhaft für die Abnahme der Blutprobe zur Bestimmung der feto-maternalen Einschwemmung sei, setzte sich vor allem Hindemann (13) auseinander. In seiner experimentellen Arbeit konnte er den Beweis erbringen, daß eine transperitoneale Rh-Sensibilisierung mit fetalem Frischblut beim Menschen möglich ist. Anhand seiner klinischen Untersuchungen bei 100 vaginalen Entbindungen und 15 Kaiserschnitten konnte er zeigen, daß mit einer Späteinschwemmung von fetalem Blut in den mütterlichen Kreislauf gerechnet werden muß. Wenn in den ersten 6 Stunden post partum keine fetalen Erythrozyten im Venenblut der Mutter nachgewiesen werden können, so besteht doch die Möglichkeit, daß in den folgenden Stunden eine Einschwemmung auf indirektem Weg über die Lymphbahnen einsetzt. Es muß als Hypothese gelten, daß je nach Sitz und Lösungsmodus der Placenta oder bei geburtshilflichen Eingriffen ein Teil des retroplacentaren Hämatoms über die Tuben in die Bauchhöhle eingepreßt werden kann. Eine Analyse des mütterlichen Venenblutes dürfte zwischen der 15. - 20. Stunde post partum ausreichen, um auch alle jene Fälle, bei denen eine transperitoneale Späteinschwemmung eingesetzt hat, zu erfassen.

D) Über die Wirksamkeit der Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D.

Finn et. al. (7) waren die ersten, die den bei ABO-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind beobachteten Schutzeffekt im Bezug auf eine Rh-Sensibilisierung nachzuahmen versuchten, indem sie nach Einschwemmung Rh-positiver Erythrozyten Anti-D-Serum intravenös verabreichten. Diese Experimente hatten zunächst zum Ziel, Rh-negativen, nicht sensibilisierten Versuchspersonen injizierte Rh-positive Erythrozyten durch nachfolgende Gabe von Anti-D-Serum rasch zu eliminieren. Tatsächlich konnte bei ihren Versuchen eine beschleunigte Elimination der injizierten Erythrozyten beobachtet werden. Nach drei bis zehn Tagen waren 50 - 75 % der injizierten Erythrozyten nicht mehr nachweisbar. Auch zeigten Versuche von Preisler und Schneider (37), daß durch Gabe von Anti-D-Seren praktisch eine vollständige Elimination der injizierten Erythrozyten innerhalb von 24 bis 72 Stunden erreicht wurde.

Aus der Elimination mit i.v. injizierten Seren ergab sich aber noch keineswegs, daß mit dem raschen Absinken der HbF-Zellwerte, auch ein prophylaktischer Effekt verbunden ist. Das erste Experiment des Liverpooler Arbeitskreises (7) zeigte im Gegenteil, daß sich bei 15 Versuchspersonen, welche protektiv behandelt wurden, bei 8 Antikörper bildeten, während von den 11 nicht protektiv behandelten Personen nur eine sensibilisiert wurde.

Da in diesem Versuch die verwandten Rohseren einen relativ hohen Gehalt an kompletten Rh-Antikörper aufwiesen, aber zumindest teilweise nur niedrige Titer an inkompletten Rh-Antikörper hatten, blieb zunächst offen, ob die inkompletten Rh-Antikörper nicht in ausreichender Menge vorhanden waren, oder ob die kompletten Rh-Antikörper die protektive Funktion hemmen oder stören.

Auch in den ersten Versuchsreihen, die in Freiburg (34) mit 1 ml Anti-D-Serum, das fast ausschließlich inkomplette Antikörper enthielt, durchgeführt wurden, trat bei 20 Versuchspersonen in 5 Fällen eine Sensibilisierung ein, obwohl die fetalen Erythrozyten nach 48 - 72 Stunden zu 95 % eliminiert waren. Da in ihrer Versuchsanordnung eine evtl. hemmende Funktion kompletter Rh-Antikörper ausgeschlossen ist, kann man die trotz Anti-D-Serum entstandene Sensibilisierung mit großer Wahrscheinlichkeit auf die zu geringe Dosis an inkompletten Antikörpern zurückführen. Für die prophylaktische Behandlung wird nur noch aus Anti-D-Rohseren fraktioniertes Immunglobulin-Anti-D angewandt, in dem die Rh-Antikörper angereichert sind.

Im Gegensatz zu diesen ersten pessimistischen Berichten wurde aus Nordamerika (39) über einen eindeutigen Schutzeffekt durch Immunglobulin-Anti-D berichtet. Die Autoren hatten 9 Rh-negativen Versuchspersonen Rh-positives Blut i. v. injiziert. 4 hatten nach 24 Stunden 5 ml Immunglobulin-Anti-D bekommen. Keine aus dieser Gruppe wurde sensibilisiert. Die übrigen 5 waren nicht behandelt worden. Von ihnen bildeten 3 anschließend Rh-Antikörper. In der Zwischenzeit waren sowohl in Liverpool (3), als auch in Freiburg (34, 38) ebenfalls gute Resultate erzielt worden. Faßt man alle Experimente aus jener Zeit zusammen, so ergibt sich, daß von 99 Versuchspersonen, welche nach Injektion von Rh-positivem Blut mit D-Antikörpern im Überschuß protektiv behandelt wurden, nur 4 später Rh-Antikörper bildeten, während von den 60 nicht behandelten Kontrollpersonen 26 sensibilisiert wurden.

Um mit Sicherheit Erstsensibilisierungen bei den behandelten Personen auszuschließen, erhielten in einer Untersuchungsreihe (3) 9 Probanden nochmals 1 ml Rh-positiven Blutes. Daß daraufhin in keinem Fall Antikörper gebildet wurden, beweist, daß die Probanden nicht ansensibilisiert waren.

6 und 12 Monate später erhielten 8 dieser 9 Versuchspersonen nochmals zwei Stimuli mit je 10 ml Rh-positiven Blutes. 2 bildeten daraufhin Antikörper.

Diese Ergebnisse beweisen eindeutig, daß eine prophylaktische Wirkung der D-Antikörper zu erwarten ist, wenn sie in reichlichem Überschuß innerhalb 72 Stunden nach Einschwemmung des Rh-Antigens verabreicht werden.

E) Eigene Untersuchungen

1. Programm und Methodik

Unser Vorgehen entsprach im wesentlichen dem Untersuchungeprogramm der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zur Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung mit Anti-D. (40) Die hier mitgeteilten Ergebnisse stammen aus dem städtischen Krankenhaus Harlaching vom 14. 2. 1968 bis 14. 8. 1971.

Die erforderlichen Blutproben wurden einem in Hause befindlichen Labor nach der Entbindung einer Rh-negativen Mutter bald möglichst zugestellt. Außer Nabelvenenblut erhielt das Labor Nativ- und Zitratblut der Mutter. Folgende blutserologische Untersuchungen wurden vom Labor regelmäßig durchgeführt:

a) Bestimmung von ABO-Blut-Gruppe und Rh-Faktor bei Mutter und Kind.

b) Antikörpersuchtest mit dem mütterlichen Serum.

c) Direkter Coombs-Test mit den kindlichen Erythrozyten.

d) Aus dem Zitratblut (entnommen zwischen 2 und 24 Stunden nach der Geburt der Placenta) wurden Ausstrichpräparate für den Nachweis fetaler Erythrozyten angefertigt.

e) Zum Nachweis der fetalen Erythrozyten im mütterlichen Blut benutzen wir die Elutionsmethode nach Kleihauer und Betke.

f) Die Eliminierung der HbF-Zellen im mütterlichen Blut wurden zwischen dem 3. bis 7. Tag nach Gabe des Immunglobulin-Anti-D kontrolliert. Waren noch fetale Zellen nachweisbar, so wurde die Kontrolle wiederholt.

g) Bei einer großen Anzahl der mit Anti-D behandelten Frauen führten wir 4 Monate nach der Entbindung eine Kontrolluntersuchung auf Rh-Antikörper durch.

Jeder Frau wurde ein Merkblatt ausgehändigt, in dem der entsprechende Termin für die Antikörperkontrolluntersuchung mitgeteilt war.

2. Indikation zur Anti-D-Behandlung

Die Indikation zur Anti-D-Verabfolgung wurde bei folgenden Voraussetzungen gestellt:

a) Nachweis der Blutgruppenkonstellation: Mutter Rh-negativ, Kind Rh-positiv.

b) Fehlen von Rh-Antikörper im mütterlichen Blut zum Zeitpunkt der Entbindung.

c) ABO-Kompatibilität zwischen Mutter und Kind.

Im Gegensatz zu den ersten Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft (39), die eine Behandlung nur beim Nachweis von mehr als 0,01 °/oo fetaler Erythrozyten vorsah, dehnten wir die Indikation auch auf die Mütter aus, die keine oder nur Spuren von HbF-Zellen aufwiesen.
Aus Gründen der Sicherheit sind wir ab 1969 dazu übergegangen, die Anti-D-Applikation unabhängig von der ABO-Blutgruppenkonstellation vorzunehmen, da eine Rh-Sensibilisierung bei ca. 1,5 % dieses Patientenkreises möglich ist.

3. Einzeldosis

Als Einzeldosis wurden bei uns spätestens nach 72 Stunden nach Geburt der Placenta anfangs 200 µg Immunglobulin-Anti-D intramuskulär verabreicht. Später wurde die Dosis auf 300 µg IgG-Anti-D erhöht. Bei Makroeinschwemmungen applizierten wir bis zu 500 µg IgG-Anti-D.

F) Ergebnisse

1. Häufigkeit und Höhe der fetomaternalen Transfusion bei der Geburt.

In dem genannten Zeitraum von 3 1/2 Jahren wurden in der geburtshilflichen Abteilung des städtischen Krankenhauses Harlaching unter Leitung von Professor Döring 340 nicht sensibilisierte Rh-negative Frauen nach der Entbindung eines Rh-positiven Kindes auf Einschwemmung fetaler Erythrozyten untersucht.

Bei 128 (37,6 %) der Frauen ließen sich post parum keine HbF-Zellen nachweisen. Die Einschwemmung von geringen Spuren (= weniger als 0,01 °/oo) fanden wir bei 152 (44,7 %) der Mütter. Deutliche Mengen von fetalen Erythrozyten (= Mengen zwischen 0,01 und 2 °/oo) ergaben sich bei 57 (16,8 %) der Mütter. Makroeinschwemmungen (= Werte über 2 °/oo) wurden bei 3 (0,9 %) der Frauen nachgewiesen (Abb. 1).

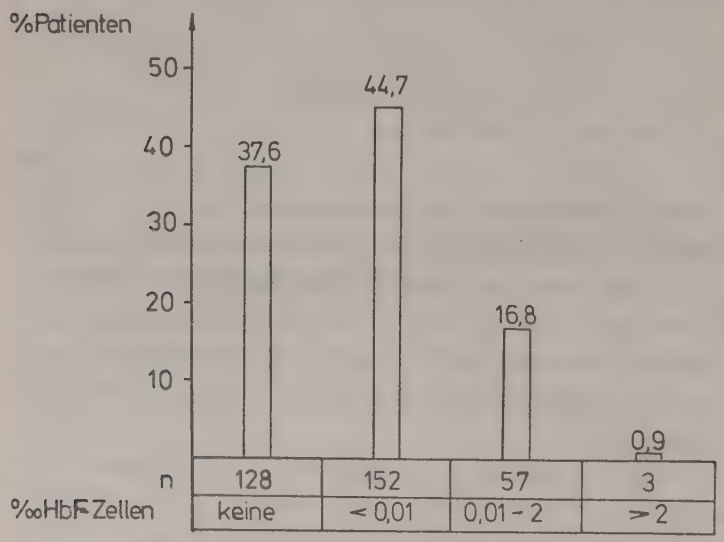

Abb. 1: Häufigkeit der postpartalen HbF-Zellbefunde verschiedener Größenordnung bei 340 untersuchten Rh-negativen Frauen.

Das Verhältnis ABO-inkompatibler zu ABO kompatibler Mutter-Kind-Konstellation beträgt in unserem Krankengut 15,3 % zu 84,7 %. Prüft man nochmals die Größenordnung der Einschwemmungen bei Müttern mit Rh-positiven Kindern, gegliedert nach ABO-kompatibler und inkompatibler Konstellation, so ergibt sich nach Abb. 2 folgendes:

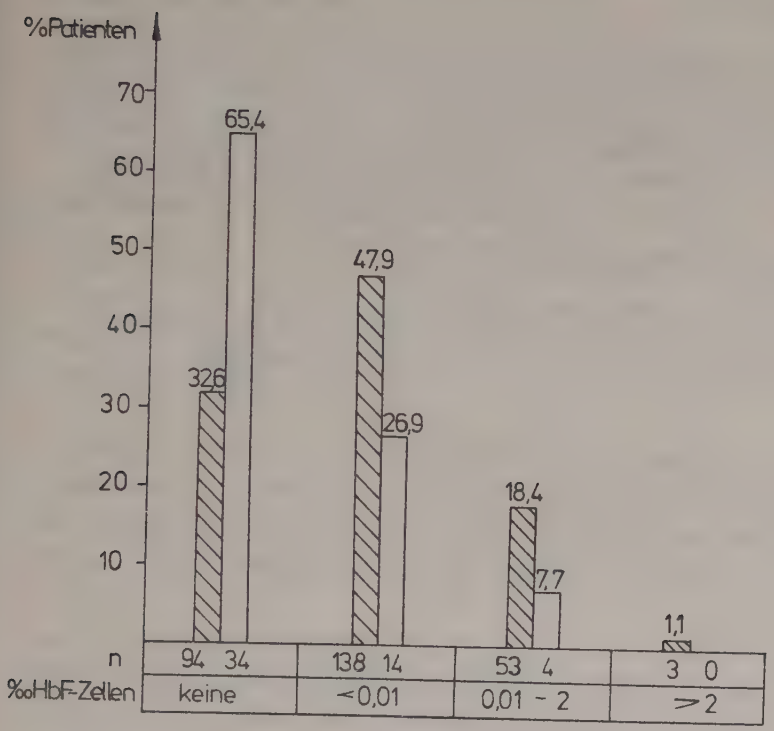

Abb. 2: Häufigkeit der HbF-Zellbefunde verschiedener Größenordnung bei den Müttern mit ABO-kompatiblen und ABO-inkompatiblen Kinder.

▨ = ABO-kompatible Mütter

□ = ABO-inkompatible Mütter

Der Anteil der Frauen ohne nachweisbare fetale Erythrozyten ist bei den Müttern ABO-inkompatibler Kinder wesentlich höher (65,4 %) als bei den kompatiblen (32,6 %). Demgegenüber ist bei den Werten 0,01 °/oo und zwischen 0,01 und 2 °/oo ein deutlicher Unterschied mit einem höheren Anteil in der ABO-kompatiblen Gruppe. Eine fetomaternale Makrotransfusion wurde bei ABO-inkompatibler Mutter-Kind-Konstellation nicht beobachtet.

Im Zusammenhang mit der Häufigkeit und Menge der Einschwemmungen haben wir unser Krankengut nach vermehrter Einschwemmung von HbF-Zellen bei Spontangeburten und verschiedenen geburtshilflichen Eingriffen untersucht. Wir fanden in unserem Krankengut bei 11 % der Spontangeburten und bei 26,9 % der operativen Entbindungen und Manipulationen während der Geburt vermehrte HbF-Zellbefunde.

Es scheint uns im Hinblick auf die Sensibilisierung der Rh-negativen Mutter besonders wichtig, eine Spontangeburt anzustreben.

2. Die Behandlung mit IgG-Anti-D

Die prophylaktische Anti-D-Applikation wurde bei allen 340 Frauen durchgeführt. Sie erfolgte bei allen Frauen innerhalb 72 Stunden nach der Geburt der Placenta. Nebenwirkungen als unmittelbare Folge der Anti-D-Behandlung beobachteten wir nicht.

Blutuntersuchungen auf HbF-Zellen nach Gabe des Anti-D-Präparates sind bei allen Frauen nach 3 - 7 Tagen durchgeführt worden. Bei 319 Frauen konnte die vollständige Elimination der fetalen Erythrozyten nachgewiesen werden. Bei 16 Patientinnen war die Elimination verlangsamt. Die restlichen 5 Frauen wiesen kein oder nur ein unvollständiges Verschwinden der HbF-Zellen auf.

Da eine Unterdosierung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, ist unseres Erachtens anzunehmen, daß es sich bei den nachgewiesenen HbF-Zellen nicht um kindliche, sondern um mütterliche Erythrozyten handelt.

211 der 340 Frauen konnten wir 4 Monate nach der Immunglobulin-Anti-D-Behandlung zur Antikörperkontrolluntersuchung erfassen. Bei einer Frau wurden Rh-Antikörper nachgewiesen. Ob es sich hier um einen echten Therapieversager gehandelt hat, ist noch zu diskutieren.

Inzwischen wurden von den 211 Frauen, die wir nach Geburt eines Rh-positiven Kindes mit Immunglobulin-Anti-D behandelt und kontrolliert hatten, 14 zum zweiten Male von einem Rh-positiven Kind entbunden. Sämtliche Kinder waren frei von einem Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum und hatten einen negativen Coombs-Test. Bei keiner dieser Frauen trat nach der zweiten Schwangerschaft Rh-Antikörper auf.

G) Diskussion

Sämtliche Untersuchungen über die Wirksamkeit der prophylaktischen Anti-D-Gabe bei Rh-negativen Frauen nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes haben bisher gezeigt, daß die primäre Sensibilisierung mit einem hohen Grad an Sicherheit verhütet werden kann. In unseren eigenen Untersuchungen wies eine der 211 nach 4 Monaten kontrollierten Frauen Rh-Antikörper auf. 4 Wochen später war der Antikörpersuchtest auch bei dieser Frau negativ. Weitere Kontrolluntersuchungen waren nicht möglich, da die Patientin nicht mehr erfaßt werden konnte.

Bei unserer Patientin handelte es sich um eine Erstgebärende, die mit ihrem Kind im ABO-System kompatibel war. Nach der Entbindung wurden massenhaft HbF-Zellen im mütterlichen Kreislauf gefunden. Nach zweimaliger Applikation von je 250 µg IgG-Anti-D waren bei einer Kontrolluntersuchung 8 Tage später keine HbF-Zellen mehr nachweisbar.

Da eine Fehlgeburt und eine Rh-positive Bluttransfusion bei unserer Patientin durch die Anamnese auszuschließen sind, ist nicht anzunehmen, daß sie durch eine vorausgegangene Gravidität oder Fehltransfusion ansensibilisiert war.

Bei unserem positiven Antikörpertest, den wir 4 Monate post partum durchführten, handelte es sich - unserer Meinung nach - um persistierende, passiv verabreichte Antikörper, die somit den "Versager" vortäuschten.

Nach Welsch (44) lassen sich Fehlbeurteilungen infolge von Ansensibilisierung nur vermeiden, wenn das mütterliche Serum vor Injektion von IgG-Anti-D mit optimalen serologischen Methoden auf evtl. vorhandene Rh-Antikörper überprüft bzw. Proben des zu diesem Zeitpunkt gewonnenen Serums tiefgefroren aufbewahrt werden, um für spätere Untersuchungen zur Verfügung zu stehen. Schwache Rh-Antikörper sind u.U. nur bei kombinierter Anwendung von indirektem Coombstest und einem Fermenttest nachweisbar.

Die hohe Wirksamkeit der Anti-D-Prophylaxe geht auch aus einer internationalen Statistik hervor (Tab. 1). (42)

	behandelt			nicht behandelt		
	n	AK+	+ %	n	AK+	
England	5693	26	=0,46	2006	149	=7,4
England	526	1	=0,2	538	51	=9,5
Schottland	336	6	=1,8			
Australien	3307	21	=0,635			
Canada	1046	2	=0,2	360	25	=7,0
S.-Afrika	752	2	=0,27			
USA	3389	6	=0,18	1476	102	=6,91
Holland	1638	6	=0,36	329	17	=5,2
Belgien	1548	5	=0,32			
Schweden	749	3	=0,4	59	4	=6,8
Israel	138	0	=0	174	15	=8,62
Deutscher Arbeitskreis	3122	15	=0,48	2526	99	=3,9
Summe	22244	93	=0,42	7468	462	=6,2

Tab. 1: Internationale Statistik (Sommer 1970)
Rh-Antikörperbefunde 6 Monate nach der Entbindung

Geht man davon aus, daß nach 22 244 Behandlungen später insgesamt 93 Frauen (0,42 %) Rhesus-Antikörper aufweisen, dagegen von 7468 nichtbehandelten Kontrollpersonen 462 (6,2 %) sensibilisiert waren, so ergibt sich ein Schutzeffekt der Prophylaxe von ca. 93 %.

Nachuntersuchungen 6 Monate nach der Geburt und Behandlung erlauben jedoch noch keine gesicherte Aussage. Zu diesem Zeitpunkt positive serologische Befunde können durch die bei der Behandlung mit Immunglobulin-Anti-D im Überschuß verabreichten Antikörper bewirkt sein und somit Versager vortäuschen.

Andererseits sind leichte Ansensibilisierungen möglich, obwohl man im peripheren Blut mit serologischen Tests keine Antikörper gefunden hat. Deshalb muß der Beweis für die Wirksamkeit dieser Prophylaxe durch negative Antikörperbefunde bis zur Geburt eines 2. Rh-positiven Kindes erhärtet werden.

Inzwischen sind Veröffentlichungen über 1407 Frauen erschienen, die bis zur Geburt eines 2. Rh-positiven Kindes nachuntersucht werden konnten (42) Tab. 2.

	behandelt			nicht behandelt		
	n	AK+	+ %	n	AK+	+ %
England	182	5	=2,74	161	29	=18,0
Australien	452	3	=2,0			
USA	395	5	=1,3	178	23	=12,9
USA	140	0	=0			
Holland	98	2	=2,0			
Deutscher Arbeitskreis	140	0	=0	375	30	=8,0
Summe	1407	15	=1,1	714	82	=11,5

Tab. 2: Internationale Statistik (1970)
Rh-Antikörperbefunde bei Geburt eines 2. Kindes.

1,1 % von diesen haben Rh-Antikörper gebildet. Bei den nichtbehandelten Kontrollen liegt der Mittelwert um 11 %. Hier ist ein Schutzeffekt der Prophylaxe von 90 % nachzuweisen.

Bei den Müttern, die in unserer Untersuchungsreihe bisher nach der Anti-D-Behandlung von einem zweiten Rh-positiven Kind entbunden wurden, war keine Sensibilisierung nachweisbar.

Nach diesen positiven Ergebnissen ist gesichert, daß eine Prophylaxe des Rh-bedingten Mhn durch Gabe von Anti-D sinnvoll ist.

Indikation: Nach den Ergebnissen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft (40) steht die Größe des Sensibilisierungsrisikos zweifellos zu der Zahl der im mütterlichen Blut post partum nachgewiesenen fetalen Erythrozyten in Beziehung. Entscheidend für die Indikationsstellung muß jedoch die Beobachtung sein, daß auch bei fehlendem HbF-Zellennachweis und bei Spureneinschwemmungen Sensibilisierungen vorkommen können.

Darüber hinaus vertritt man heute die Meinung (1), daß die Anti-D-Prophylaxe auch unabhängig von der ABO-Blutgruppen-Konstellation durchgeführt werden muß. In der Untersuchungsreihe der Deutschen Arbeitsgemeinschaft sind 515 Mutter-Kind-Konstellationen erfaßt worden, bei welchen bei gleichzeitiger Rhesuskonstellation eine ABO-Inkomptibilität vorlag und die Mutter nicht mit IgG-Anti-D behandelt wurde. Es ergab sich ein Sensibilisierungsrisiko von mehr als 1,5 %.

Auch bei Fehlgeburten kann es zum Übertritt fetaler Zellen in den mütterlichen Kreislauf kommen. (20) Entsprechend sind auch Aborte als Ursache einer Rh-Sensibilisierung durchaus bekannt. (32) Es ist daher zu befürworten, daß auch alle Frauen mit Fehlgeburten unter die Indikation der Rhesusprophylaxe gestellt werden, sofern der Erzeuger nicht sicher Rh-negativ ist. Auf Grund der Untersuchungen Pfleiderers, nach denen nur Spätaborte zur Rh-Sensibilisierung führen, kann bei Fehlgeburten bis zur 12. Schwangerschaftswoche auf eine Anti-D-Gabe verzichtet werden (32).

Dosierung: Seit der allgemeinen Standardisierung der IgG-Anti-D-Präparate in Mikrogramm (15) ist ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen möglich geworden.

Wichtig ist die Mindestdosis, die eine Sensibilisierung sicher verhindert. Die Versuche von Finn et. al. (7), sowie die von Preissler und Schneider (34) zur Verhinderung der Sensibilisierung Rh-negativer Frauen durch antikörperhaltige Seren zeigten, daß trotz der Elimination der fetalen Erythrozyten innerhalb von 72 Stunden aus dem mütterlichen Kreislauf eine Sensibilisierung nicht verhindert werden konnte. Damit konnte gezeigt werden, daß eine Unterdosierung möglich ist. Ein Teil der im internationalen Schriftum bekannt gewordenen Versager dürfte auf eine derartige relative Unterdosierung zurückzuführen sein. (16, 44)

Mit der Auswertung großer klinischer Versuchsreihen (8, 18, 40, 33) konnte die Mindestdosis an Immunglobulin-Anti-D, die erforderlich ist, um mit Sicherheit den prophylaktischen Schutzeffekt zu erzielen, annähernd bestimmt werden.

So gelang es Pollack et. al. (33), bei 40 Rh-negativen Versuchspersonen nach dreimaliger Gabe von 10 ml Rh-positivem Blut mit einer Injektion von 300 µg IgG-Anti-D die Rh-Sensibilisierung zu verhindern. Die amerikanische Arbeitsgruppe um Pollack und Gorman, die anfangs IgG-Anti-D-Dosen bis zu 1000 ug verabreichte, reduzierte daraufhin in ihren klinischen Versuchsreihen die Einzeldosis auf 330 ug und konnte inzwischen über 899 in dieser Weise behandelte Frauen berichten. Lediglich bei einer Frau wurde 6 Monate nach der Behandlung Rh-Antikörper nachgewiesen. (33) Die Liverpooler Arbeitsgruppe (8) konnte mit 200 µg Anti-D bei 97 Frauen die Prophylaxe erfolgreich durchführen. An einer Studie von Pollack bei 200 Rh-negativen Versuchspersonen ist ziemlich gut gesichert, daß 267 µg Immunglobulin-Anti-D nach intramuskulärer Verabreichung

ausreichen, um eine Sensibilisierung nach Injektion von 20 ml Rh-positiven Blutes zu verhindern. (42) In unserer eigenen Untersuchungsreihe konnten wir bei 332 Frauen nach Gabe von 200 - 300 µg Anti-D eine Sensibilisierung verhindern. 3 Frauen mit einer vermehrten Einschwemmung bekamen eine zweimalige Injektion von je 250 µg Anti-D. Lediglich bei einer Frau wurden4 Monate nach der Behandlung Rh-Antikörper nachgewiesen.

Auf Grund der verschiedenen Untersuchungsreihen ist man heute allgemein der Ansicht, (42) daß als Einzeldosis bei nachgewiesener Einschwemmung von weniger als 1 °/oo fetaler Erythrozyten die Dosis von 200 µg IgG-Anti-D bei intramuskulärer Anwendung ausreichend ist. Bei größeren fetomaternalen Transfusionen müßte nach Ansicht des Deutschen Arbeitskreises entsprechend des errechneten Einschwemmungswertes die Dosis um 20 µg pro ml erhöht werden. Wird keine HbF-Zellzählung durchgeführt, so sollte man generell eine höhere Sicherheitsdosis d. h. 250 - 300 µg IgG-Anti-D intramuskulär verabreichen.

Da nun bekannt ist, daß bei Einschwemmungen bis ca. 10 ml 300 µg Anti-D-Globulin eine Sensibilisierung sicher verhütet, sind wir der Ansicht, daß auf eine HbF-Zellzählung verzichtet werden kann, da in fast 99 % der Fälle die Einschwemmung unter 10 ml liegt.

Risiken: Die Risiken der Anti-D-Prophylaxe sind nach den vorliegenden Ergebnissen außerordentlich gering. Die einzigen Nebenerscheinungen, die bis jetzt bekannt wurden, sind zwei febrile Reaktionen bei allen durchgeführten Prophylaxen (1). Dabei ist zu beachten, daß in einem dieser Fälle eine nach der heutigen Kenntnis als zu hoch zu bezeichnende Einzeldosis von annähernd 1000 ug intravenös gegeben worden war.

Auch sind Fälle bekannt, bei denen durch Verwechslung Anti-D-Globulin an Rh-positive Patientinnen verabreicht wurde, ohne daß es zu klinischen Reaktionen kam. Um die Ungefährlichkeit der Fehlanwendung von Immunglobulin-Anti-D beim Rh-positiven Erwachsenen zu demonstrieren, wurden 2 Selbstversuche durchgeführt, bei welchen den Probanden IgG-Anti-D in Dosen von 200 ug intramuskulär bzw. 800 ug intravenös injiziert wurden. (5) In beiden Fällen kam es zu keiner klinisch faßbaren Reaktion. Es war sogar nach Fehltransfusion von 400 bzw. 600 ml Rh-positiven Blutes bei zwei Rh-negativen Frauen möglich, die fremden Erythrozyten nach Gabe von 6700 bzw. 9000 ug Anti-D ohne jegliche erkennbare Reaktion innerhalb einiger Tage zum Verschwinden zu bringen. Auch ist das Risiko einer Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin-Präparate durch geeignete Herstellungsverfahren praktisch mit Sicherheit auszuschließen, wie jahrelange Erfahrungen mit der prophylaktischen und therapeutischen Anwendung von Gammaglobulin gezeigt haben (5).

Die vorliegenden Erfahrungen mit der Anti-D-Behandlung von Arbeitsgruppen aus mehreren Ländern zeigen eindeutig die hohe Wirksamkeit der Sensibilisierungsprophylaxe bei der Rh-negativen Frau und der Verhütung der Erythroblastose beim folgenden Kind. Die Sensibilisierungsrate bei der behandelten Frau mit einem weiteren Rh-positiven Kind liegt unter Berücksichtigung der internationalen Resultate bei 1 %. (42) Ohne Anti-D-Prophylaxe muß mit einer Sensibilisierungsrate von ca. 10 % gerechnet werden. (42)

H) Zusammenfassung

340 Rh-negative Frauen, die von einem Rh-positiven Kind entbunden wurden und zum Zeitpunkt der Geburt keine Rh-Antikörper aufwiesen, wurden postpartum auf fetale Erythrozyten untersucht. Bei 62,4 % wurden HbF-Zellen gefunden, 0,9 % der Frauen wiesen Makroeinschwemmungen auf.

Bei den Müttern mit ABO-inkompatiblem Kind waren seltener fetale Erythrozyten nachzuweisen, als bei kompatibler Mutter-Kind-Konstellation.

Alle 340 Patientinnen wurden post partum mit Immunglobulin-Anti-D behandelt.

Bei programmgemäßer Kontrolluntersuchung 4 bis 5 Monate nach der Geburt und Behandlung wurden bei keiner der 311 erfaßten Frauen Rh-Antikörper mehr gefunden.

Sämtliche 14 Rh-positiven Kinder, die inzwischen von prophylaktisch behandelten Frauen geboren wurden, waren frei von einem Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum. In keinem Fall fand man bei der Mutter Rh-Antikörper.

Als Einzeldosis bei HbF-Zellzählung und bei nachgewiesener Einschwemmung von weniger als 5 ml fetaler Zellen ist die Dosis von 200 µg IgG-Anti-D bei intramuskulärer Anwendung ausreichend. Bei Makrotransfusionen muß entsprechend des errechneten Einschwemmungswertes die Dosis um 20 µg pro ml erhöht werden. Wird keine Zellzählung durchgeführt, so sollte man generell eine höhere Sicherheitsdosis von 250 - 300 µg IgG-Anti-D i.m. injizieren.

Das Risiko der prophylaktischen Behandlung mit IgG-Anti-D ist außerordentlich gering.

Bei genereller Durchführung der Prophylaxe, d. h. ihrer Durchführung bei jeder Rh-negativen Frau nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes und nach einer Fehlgeburt jenseits der 12. Schwangerschaftswoche, ist eine Häufigkeitsabnahme der Rh-Erythroblastose um 90 % möglich. Damit würde die perinatale Letalität und die Morbilität der Neugeborenen gesenkt werden.

Deshalb ist eine generelle Prophylaxe mit Immunglobulin-Anti-D zu fordern.

L I T E R A T U R

1) Althoff, W.
Schellong, W.
Stahl, M.
Praktische Probleme bei der Immunprophylaxe der Rh-Sensibilisierung.
Münchn. Med. Wschr. 25 (1969) 1386

2) Clark, C. A.
Finn, R.
Sheppard, P. M.
Woodrow, J. C.
Further experimental studies on the prevention of Rh-haemolytic disease.
Brit. Med. J. 1963/1 979

3) Clark, C. A.
Finn, R.
Sheppard, P. M.
Woodrow, J. C.
Prevention of Rh-haemolytic diseases.
A third report.
Brit. Med. J. 1965/1 279

4) Clayton, E. M.
Feldhaus, W. D.
Whiacre, F. E.
Fetal erythrozytes in the maternal circulation of pregnant women.
Obstet. and Gynec. 23 (1964) 915

5) Deicher, H.
Hoppe, H. H.
Schellong, G.
Schneider, J.
Welsch, H.
Vermeidung von Zwischenfällen bei Erythroblastose-Prophylaxe mit IgG-Anti-D
Münchn. Med. Wschr. 8 (1969) 437

6) Diamond, K. L.
Erythroblastosis fetalis or haemolytic disease of the newborn.
Proc. roy. soc. Med. 40 (1947) 546

7) Finn, R.
Clark, C. A.
Sheppard, P. M.
Kulke, W.
Experimental studies on the prevention on Rh-haemolytic disease
Brit. Med. J. 1961/1 1486

8) Finn, R.
Liverpool Experience with Immunglobulin
Transfusion 8 (1968) 148

9) Freda, V. J.
Gorman, J. G.
Pollack, W.
Prevention of Rh-Isoimmunization.
J. Immunol. 4 (1964) 26

10) Gellen, J.
Kovacs. Z.
Boda, D.
Surgical termination of pregnancy as a cause of rhesus sensibization.
Brit. Med. J. (1965) 1471

11) Haering, M.
Pothmann, F. J.
Das Verhalten der inkompletten Antikörper bei Rh-sensibilisierten Frauen nach abdominaler Schnittentbindung und nach Spontangeburten.
Geburtsh. Frauenheilkunde 27 (1967) 894

12) Heiss, H.
Die Bedeutung der Rh-Inkompatibilität für den Geburtshelfer.
Wien, Med. Wschr. 115:941 (1965)

13) Hindemann, P.
Experimentelle und klinische Untersuchungen über eine transabdominale Späteinschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf.
Geburtsh. Frauenheilkunde 26 (1966) 1359

14) Hindemann, P.
Hinselmann, M.
Frey, P.
Rhesussensibilisierung und Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin.
Gynaecologia (Basel) 167 (1969) 275

15) Hughes-Jones, N. C.
The estimation of concentration and equilibrium of anti-D.
Immunology 12 (1967) 565

16) Hughes-Jones, N. C.
Mollison, P. L.
Failure of a relative small dose of passively administered anti-Rh to suppress primary immunization by a relatively large dose of Rh-positive red cells
Brit. Med. J. 1968/1 150

17) Matthews, C. D.
Matthews, A. E. B.
Transplacental haemorrhage in spontaneous and induced abortion.
Lancet 1969/I 694

18) Jennings, E. R.
Long Beach Experience with Rh-Immunglobulin.
Transfusion 8 (1968) 146

19) Kleihauer, E.
Betke, K.
Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutausstriches.
Klin. Wschr. 35 (1957) 637

20) Krebs, D.
Marx, J.
Thomson, K.
Übertritt fetaler Erythrozyten nach Fehlgeburten.
Fortschr. Med. 17 (1968) 748

21) Krieg, H.
Schmidt, H.
Göltzer, E.
Zur Frage des Übertritts fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf.
Med. Welt 20 (1966) 1123

22) Landsteiner, K.
Wiener, A. S.
An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for Rhesus blood.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 43 (1940) 223

23) Levine, P.
Vogel, P.
Katzin, E. M.
Burnham, L.
The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis
Amer. J. Obstet. Gynec. 42 (1941) 925

24) Levine, P.
Serological Factors as possible causes of spontaneous abortiones.
J. Hered. 34 (1943) 71

25) Levine, P.
The influence of the ABO-system on Rh-haemolytic disease.
Hum. Biol. 30 (1958) 14

26) Medawar, P. B.
Sparrow, E. M.
The effects of a adrenocortical Hormones, adrenocorticotrophic hormone and pregnancy on skin translation immunity in mice.
J. Endocr. 14 (1956) 240

27) Mollison, P. L.
Blood Transfusion in Clinical Medicine.
4. Auflage Oxford-Edinburgh (1967)

28) Mollison, P. L.
Suppression of Rh-immunization by passively administered anti-Rh.
Brit. J. Haemat. 14 (1968) 1

29) Nevanlinna, H. P.
Factors affecting maternal Rh-Immunization.
Man. Med. exp. Fenn. Suppl. 2 (1953) 31

30) Pfleiderer, A. Die Geburtenfolge bei im Rh-System sensibilisierten Frauen.
Geburtsh. Frauenheilkunde 25 (1965) 1178

31) Pfleiderer, A. Untersuchungen über die Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit der Sensibilisierung gegen den sog. Rh-Faktor.
Med. Welt (1966) 1535

32) Pfleiderer, A. Die Ursache einer Sensibilisierung gegen den sog. Rh-Faktor.
Med. Welt 17 (1966) 2356

33) Pollack, W.
Gorman, J. C.
Freda, V. J. Results of Clinical Triats of Rh_oGAM in women.
Transfusion 8 (1968) 151

34) Preisler, O.
Schneider, J. Versuche, die Sensibilisierung Rh-negativer Frauen durch antikörperhaltige Seren zu verhindern.
Geburtsh. Frauenheilkunde 24 (1964) 152

35) Race, R. R.
Sanger, R. Bloodgroups in man.
Blackwell scientific Publ. 1st Ed. Oxford 1950

36) Schneider, J.
Ludwig, A. Eine neue Zählmethode zur quantitativen Erfassung kleinster Mengen fetaler, in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmter Erythrozyten.
Klin. Wschr. 41 (1963) 563

37) Schneider, J.
Haefele, H. Bestimmung der Lebensdauer fetaler Erythrozyten im Kreislauf des Erwachsenen mit einer neuen Methode.
Klin. Wschr. 43 (1965) 694

38) Schneider, J.
Preisler, O.
Untersuchungen zur serologischen Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung.
Blut 12 (1966) 4

39) Schneider, J.
Verhütung des Mhn durch Anti-D-Applikation bei der Mutter.
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 1458

40) Schneider, J.
Verhütung des Mhn durch Anti-D-Applikation bei der Mutter. 2. Mitteilung
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 1176

41) Schneider, J.
3. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung mit IgG-Anti-D.
Geburtsh. Frauenheilkunde 28 (1968) 578

42) Schneider, J.
Überlegungen zum gegenwärtigen Stand der Rh-Prophylaxe mit Immunglobulin-Anti-D.
Fortschr. Med. 89 (1971) 13

43) Speiser, P.
Über die bisher jüngste menschliche Frucht, an der bereits Erbmerkmale A_1...D... im Blut festgestellt werden konnte.
Wien. Med. Wschr. 71 (1959) 549

44) Welsch, H.
4. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D.
Geburtsh. Frauenheilkunde 31 (1971) 493

45) Wimhöfer, H.
Schneider, J
Leidenberg, G.
Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf bei Spontangeburten und geburtshilflichen Eingruffen.
Geburtsh. Frauenheilkunde 22 (1962) 589

46) Zipursky, A.
Pollack, P.
The transplacental passage of fetal red blood cells and the pathogenesis of Rh-immunization during pregnancy.
Lancet 1963/II 489

Herrn Prof. Dr. G. K. Döring danke ich für die Überlassung des Themas. Für seine liebenswürdige Unterstützung und Beratung bei der Ausführung der Arbeit bin ich ihm zu besonderem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 8. Oktober 1945 wurde ich, Eckhard Seitz, in Neuenbürg als Sohn des Dr. med. Emil Seitz, Chefarzt i.R., und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Bauer, geboren.

Von 1952 - 1956 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Gymnasium in Neuenbürg, wo ich im Frühjahr 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommer 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Dort legte ich im Oktober 1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach zwei klinischen Semestern in München studierte ich zwei Semester in Wien. Seit dem Wintersemester 1971/72 bin ich wieder in München immatrikuliert, wo ich im Herbst 1972 mit dem medizinischen Staatsexamen beginne.